

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Blažeković**

**Kompleksni regionalni bolni sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: prof.dr.sc. Ervina Bilić

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

**CRPS** – Kompleksni regionalni bolni sindrom

– *Complex regional pain syndrome*

**IASP** – Internacionalna asocijacija za proučavanje boli

– *International Association for the Study of Pain*

**CGRP** – Peptid kalcitoninskog gena

– *Calcitonin gene related peptide*

**fMRI** – Funkcionalna magnetska rezonancija

– *Functional magnetic resonance imaging*

**IRT** – Infracrvena termografija

– *Infrared thermography*

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD I POVIJESNI PREGLED .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA .....	3
3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI .....	5
<b>3.1. AUTONOMNA DISFUNKCIJA .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2. POTPOMOGNUTA NEUROGENA UPALA .....</b>	<b>6</b>
<b>3.3. BOLEST SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA .....</b>	<b>7</b>
<b>3.4. ALTERNATIVNE TEORIJE .....</b>	<b>8</b>
4. KLINIČKA SLIKA .....	10
<b>4.1. OSJETNI POREMEĆAJI .....</b>	<b>11</b>
<b>4.2. MOTORIČKI POREMEĆAJI .....</b>	<b>14</b>
<b>4.3. AUTONOMNI I VAZOMOTORNI POREMEĆAJI .....</b>	<b>14</b>
5. DIJAGNOSTIKA .....	16
6. LIJEČENJE .....	18
<b>6.1. FIZIKALNA TERAPIJA .....</b>	<b>18</b>

<b>6.2. FARMAKOLOŠKI PRISTUP .....</b>	<b>18</b>
<b>6.3. INVAZIVNI PRISTUP .....</b>	<b>20</b>
7. ZAKLJUČCI .....	22
8. ZAHVALE .....	23
9. LITERATURA .....	24
10. ŽIVOTOPIS .....	32

## SAŽETAK

### KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM

Ivan Blažeković

Kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS) predstavlja stanje trajne i često onesposobljavajuće boli, također poznate pod nazivom refleksna simpatička distrofija ili kauzalgija. Cilj ovog preglednog rada je prikazati epidemiologiju i etiologiju bolesti, predložene patofiziološke mehanizme, trenutno prihvaćeni model dijagnosticiranja stanja te dosad istraživane metode liječenja i olakšavanja posljedica ove bolesti. U slučaju CRPS tipa 1 u podlozi bolnog sindroma ne nalazimo oštećenje središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Za razliku, CRPS tipa 2 se može razviti nakon traume ekstremiteta, frakture kosti ili lezije živčanog sustava. Obilježen je trijasom simptoma koji uključuje autonomne (promjene boje i temperature kože, poremećaj znojenja), osjetne (trajna bol, hiperalgezija, alodinija, osjetni deficit) te motoričke (tremor, distonija, slabost). Kronični tijek uzrokuje atrofične promjena tkiva ekstremiteta, gubitka funkcije i radne sposobnosti. Unatoč provedenim istraživanjima, postoje kontradikcije o mehanizmu nastanak bolesti no trenutno predloženi patofiziološki modeli koji najbolje opisuju bolest su autonomna disfunkcija, neurogena upala te neuroplastične promjene središnjeg živčanog sustava (SŽS) i smatra se kako je njihovo djelovanje prije kompatibilno negoli isključujuće. U svrhu dijagnosticiranja CRPS koristi se detaljan klinički pregled i stupnjevanje kliničke slike prema „Budimpeštanskim kriterijima“. Pristup liječenju traži interdisciplinarnu suradnju liječnika te obuhvaća prilagođenu fizikalnu terapiju, farmakološki pristup te invazivne procedure. Farmakološki pristup je pretežito usmjeren simptomima uključuje korištenje glukokortikoida, baklofena, bisfosfonata te redukcija slobodnih radikala, pogotovo profilaktički vitamina C. Invazivni pristup obuhvaća stimulacije leđne moždine, periferne živčane katetere s anestetikom te u krajnjoj situaciji amputaciju koju pacijenti u teškom stanju rado prihvaćaju. Daljna istraživanja su potrebna radi boljeg razumijevanje bolesti i učinkovitije terapije.

KLJUČNE RIJEČI : CRPS, kronična bol, kauzalgija

## **SUMMARY**

### **COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME**

Ivan Blažeković

Complex regional pain syndrome (CRPS) represents a state of constant and often disabling pain, also known as reflex sympathetic dystrophy or causalgia. The aim of this review is to present epidemiology and etiology of the disease, proposed pathophysiological mechanisms, currently accepted model for diagnosing the condition and previously investigated methods of treating and relieving the consequences of this disease. In case of CRPS type 1 no damage to the central or peripheral nervous system is found as underlying cause. In contrast, CRPS type 2 can develop after limb trauma, bone fractures or lesions of the nervous system. It is marked by a triad of symptoms that include autonomous (changes in skin color and temperature, sweating disorder), sensory (persistent pain, hyperalgesia, allodynia) and motor (tremor, dystonia, weakness). Chronic course of the disease leads to atrophic changes in tissues of the extremities, loss of function and working capacity. Despite the research, there are contradictions regarding mechanism causing the disease, but currently proposed pathophysiological models that best describe the disease are autonomic dysfunction, neurogenic inflammation and neuroplastic changes in the central nervous system and it is considered that their effect is rather compatible than exclusionary. Diagnosis is based on detailed clinical examination with classification of the clinical presentation according to "the Budapest criteria". Therapy is oriented on interdisciplinary collaboration of physicians and includes a customized physical therapy, pharmacological approach and invasive procedures. Pharmacological approach is mainly symptom oriented and includes the use of glucocorticoids, baclofen, bisphosphonates and free radical scavengers, especially prophylactic vitamin C. Invasive approach includes stimulation of the spinal cord, anesthetic peripheral nerve catheters and in extreme situation amputation that patients in severe condition gladly accept. Further research is needed to better understand the disease and more effective therapies.

**KEY WORDS:** CRPS, chronic pain, causalgia

## 1. UVOD I POVIJESNI PREGLED

Kompleksni regionalni bolni sindrom predstavlja sindrom obilježen neadekvatno prolongiranom intenzivnom boli uz pojavu vazomotornih i autonomnih simptoma s još nerazjašnjenom etiologijom, no praćen visokim gubitkom kvalitete života. Promatrajući medicinsku literaturu moguće je uočiti da se opisuje već od 19. stoljeća no tijekom vremena ostao je prikriven različitim nazivima osmišljenima u nedostatku razumijevanja pravog uzroka bolesti. Prvi karakteristični opis bolest potječe iz 1864. godine i primijećen je na ekstremitetima vojnika ranjenog tijekom američkog građanskog rata. Opis je objavio Silas Weir Mitchell pri čemu je zapazio trajnu bol u obliku pečenja te trofičke promjene kože kod ranjenog vojnika (1). Pojavu je nazvao kauzalgija prema grčkim riječima : kausis- pečenje i algos- bol. Sindrom je opisivao i tokom prvog svjetskog rata kada je Rene Leriche pretpostavio povezanost simpatikusa i nastale kauzalgije prilikom ranjavanja i uspješno primjenio simpatektomiju u liječenju (2). Sredinom dvadesetog stoljeća John Bonica, osnivač Internacionalne asocijacije za proučavanje boli , IASP, uvodi invazivnu metodu blokade simpatikusa pri čemu Evans zapanjen uspješnošću terapije uvodi novi naziv refleksna simpatička distrofija (3). Godine 1900. kirurg Paul Sudeck održao je predavanje na sastanku Njemačkog društva kirurga i bolest prozvao akutna upalna atrofija kosti (4). U njegovu čast bolest je također bila poznata kao Sudekova distrofija, jer je primjetio kako je sindrom praćen upalnom reakcijom i kako se može širiti izvan mjesta primarne ozljede. Tek je 1993. godine osmišljen danas korišteni naziv CRPS , prihvaćen i od strane IASP te je klasificiran kao CRPS I, odnosno oblik bez poznatog neurološkog oštećenja, i CRPS II s poznatim neurološkim oštećenjem kao uzrokom sindroma. Kao i kod drugih kroničnih bolnih sindroma, CRPS mora trajati dulje od tri mjeseca bez destrukcije tkiva ili drugog progresivnog procesa u podlozi bolesti. Bolest je regionalno lokalizirana, bez posebnih točaka bolnosti, praćena otokom , hiperestezijom, alodinijom i vazomotornim simptomima. Važno je uočiti da nisu svi slučajevi dugotrajne boli, vazomotorne nestabilnosti, otekline i oslabljene pokretljivosti uzrokovani CRPS. Usporedivi problemi nakon ozljeda i kirurških zahvata uočeni su i kod pacijenata sa deQuervainovom bolesti , šećernom bolesti ili bolestima kolagena (5). Unatoč stalnim



raspravama i nesigurnostima vezanima za ovaj sindrom uloga živčanog i krvožilnog sustava i upalne reakcije u razvoju ovog sindroma je gotovo neosporiva. Ovaj pregledni rad ima za cilj prikazati današnja saznanja o etiologiji i patofiziologiji bolesti, njezinoj kliničkoj slici i dijagnostici te na temelju aktualnih radova prikazati terapijske mogućnosti za bolesnike pogođene CRPS.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Kako bi bilo moguće procijeniti učestalost kompleksnog regionalnog bolnog sindroma, predloženi naziv CRPS mora biti prihvaćen unutar medicinske zajednice. U suprotnome prilikom istraživanja ove bolesti može doći do sustavne greške misklasifikacije. Na temelju analize učestalosti korištenja novog termina u usporedbi sa tradicionalnim nazivima poput refleksne simpatičke distrofije ili kauzalgije ustanovljeno je da CRPS prevladava sa 79 % učestalosti. Unatoč vrlo velikoj vjerojatnosti da postane opće prihvaćeni naziv u određenim medicinskim područjima još nije sasvim usvojen (6). Na temelju danas postojećih kriterija predloženih od strane IASP za CRPS, provedene su dvije retrospektivne kohortne studije u svrhu otkrivanja epidemiologije i etiologije bolesti. Studije su složne oko mnogo karakteristika bolesti: žene su tri do četiri puta podložnije razvoju bolesti, dvostruko češće dolazi do oboljevanja gornjeg nasuprot donjem ekstremitetu te trauma gotovo uvijek prethodi razvoju CRPS. Usto u oko 40 % ispitanika lom ili kirurški zahvat je prethodio razvoju bolesti. Čak 30 % ispitanika imalo je dekompresiju n.medijanusa, 9% radikularnu leziju i 6 % ozljedu leđne moždine. U oko 5 do 10 % slučajeva sindrom se razvio spontano te u 76 % slučajeva dolazi do spontane rezolucije sindroma. (7,8). Korelacija između težine traume i stupnja simptoma CRPS nije utvrđena (9). Uočljiva je nepodudarnost u dobivenim incidencijama bolesti u istraživanjima, regionalni podaci Sjeverne Amerike pokazuju incidenciju 5.46/100000 dok u Nizozemskoj 26.2/100000 u godini dana što je četiri puta veća razlika. Osim velike učestalosti traume u etiologiji CRPS, zbog njezine kompleksnosti i zagonetnosti predložene su i druge mogućnosti uzroka i predispozicije za razvoj bolesti. Ponuđeno je objašnjenje koje izdvaja tri stanja koja moraju istodobno postojati za razvoj bolesti: traumatska bolna lezija, konstitucionalna sklonost i abnormalni simpatički refleks (5). Ovaj pristup etiologiji govori o konstitucionalnim sklonostima osobe. Prva mogućnost odnosi se na povećanu simpatičku aktivnost koja postoji i prije ozljede a očituje se pojačanim znojenjem, hladnim šakama i stopalima, sklonosti vazokonstrikciji i općem osjećaju slabosti. Druga moguća konstitucionalna sklonost su psihološke značajke osobe poput anksioznosti, pesimizma,

defetizma, nestabilnosti, plašljivosti i psihološkoj ovisnosti (5). Također pretpostavljena je i etiologija stresnih životnih događaja , za koju je ustanovljeno da je povezana kao rizični čimbenik ali ne kao uzrok CRPS-a(10). Istraživanjem psihosocijalnih faktora u povezanosti s CRPS-om utvrđeno je da depresija i anksioznost nastaju nakon razvoja bolesti zajedno sa gubitkom kvalitete života i radne sposobnosti , no nisu pronađeni dokazi o posebnim tipovima ličnosti ili psihološkim obilježjima koji bi bili prediktori razvoja CRPS-a ( 11).

### **3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI**

Postoje tri glavna patofiziološka procesa koja objašnjavaju razvoj CRPS-a : autonomna disfunkcija, potpomognuta neurogena upala i neuroplastične promjene središnjeg živčanog sustava (12). Iako niti jedna nije potvrđena niti osporena smatra se da se međusobno nadopunjuju.

#### **3.1. AUTONOMNA DISFUNKCIJA**

Gotovo neophodno pojavljivanje autonomnih simptoma kod CRPS-a govori o bitnoj ulozi autonomnog živčanog sustava u patogenezi bolesti. Autonomni simptomi ovise o stadiju bolesti, na početku se javlja hiperemija i toplina ekstremiteta dok se u kroničnoj fazi nalaza hladnoća i bljedilo kože zahvaćenog područja. Povećana temperatura i znojenje javljaju zbog inhibicije vazokonstrikcije i posljedične vazodilatacije. Smatra se da kronični stadij vodi pojačanoj simpatičkoj aktivnosti i time vazokonstrikciji , bljedilu i hladnoći kože (13, 14). Površinska hiperalgezija se također pripisuje autonomnoj disfunkciji jer nakon početne simpatičke inhibicije dolazi do pojačane osjetljivosti zbog povećanja alfa adrenoreceptora u epidermisu (15). Postoje nesuglasice oko povezanosti eferentnog simpatičkog i aferentnog nociceptivnog sustava. Njihova izravna povezanost objašnjavala bi bol kod CRPS-a jer aktivacijom simpatikusa dolazilo bi do aktivacije i bolnog podražaja (16,17). Prilikom blokade simpatikusa kod bolnog sindroma dolazi do smanjenja boli u većini slučajeva , te se aplikacijom noradrenalina vraća bol istog karaktera što govori u prilog tezi (18). Također, hlađenje cijelog tijela kod bolesnika oboljelih od CRPS-a uzrokuje masivnu vazokonstrikciju uzrokovanu aktivacijom simpatikusa i praćenu značajnim povećanjem boli (17). Nasuprot tome, dvije su studije prilikom praćenja pacijenata isključile povezanost simpatikusa sa ranom fazom bolesti (19) te nisu našle značajnu korelaciju između boli i autonomne disfunkcije (20). Postoji i mogućnost neizravne povezanosti osjeta boli i simpatikusa. Prilikom dugotrajne vazokonstrikcije dolazi do redistribucije krvnog toka, oslabljenje opskrbe tkiva i promjene lokalne mikrocirkulacije. Daljni korak bi bio gubitak endotelne funkcije sa oslabljenom reaktivnosti endotela na acetilkolin i time gubitak sposobnosti vazodilatacije (21). Slijedi tkivna hipoksemija i acidoza koja

uzrokuje bolnost tkiva mišića i kože te hiperalgeziju (22,23) . Proces se nastavlja stvaranjem slobodnih radikala koji oksidativnim stresom uzrokuju daljnje razaranje tkiva.

### **3.2. POTPOMOGNUTA NEUROGENA UPALA**

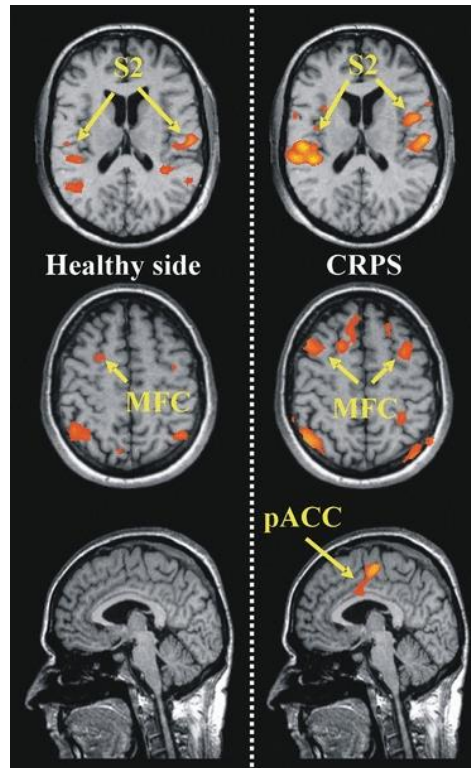
Teorija povezanosti CRPS-a i upalnog procesa postoji od prvih zabilježenih slučajeva te bolesti. Glavni razlog tome je što se akutna faza CRPS-a manifestira tipičnim upalnim simptomima poput edema, crvenila, boli i oslabljene funkcije. Unatoč tome istraživanja nisu pronašla razliku biokemijskih parametara upale kod zdravih i oboljelih osoba te su isključili genetsku predispoziciju u obliku povećanog otpuštanja proinflammatoryh citokina kao uzroka CRPS-a. Bitno je primjetiti da su time istaknuli da je u prirodi bolesti moguća neurogena upala (24, 25). U objašnjenju neurogene podloge bolesti značajna je povezanost stresa, depresije, aerobne tjelovježbe i kronične neuropatske boli. Naime, smatralo se da promjene u ljudskom mozgu nisu moguće nakon embrionalnog i razvojnog razdoblja što je opovrgnuto otkrivanjem privilegiranih dijelova mozga koji zadržavaju sposobnost neurogeneze (12,26). Primjer takve zadržane mogućnosti je hipokampalna regija čija promjena dinamike neurogeneze čini podlogu za razvoj bolesti promjene raspoloženja, depresije i oblika kronične neuropatske boli. Primjer neuroplastičnosti hipokampalne regije je „Runner's high“ stanje pri kojem kod redovitog aerobnog treninga i jakog tjelesnog napora dolazi do euforije i smanjenja osjećaja boli. Pojava je praćena nastajanjem novih neurona i promjene volumena hipokampusu. Nasuprot tome emocionalni stres dovodi do apoptoze živčanih stanica i također ostavlja zapis u regiji hipokampusu mozga. Stoga , tjelesna aktivnost i antidepresivi djeluju suprotno od depresije i stresa na ljudski mozak koji ovime pokazuju svoju neuroplastičnost (12). Model neurogenog podrijetla CRPS-a i neurogene upale pretpostavlja i postojanje C- vlakana neosjetljivih na mehaničke ili termičke podražaje. Takvi „tihi receptori“ pod nazivom C-MiHi zapravo nemaju samo aferentnu ulogu u prijenosu boli nego i eferentnu neurosekretornu funkciju oslobađaju neuropeptida( 27,28). Njihova eferentna uloga nije potaknuta bolnim podražajem već upalnim faktorima poput citokina pri traumi te potom uzrokuju oslobađanje supstance P i CGRP-a putem aksonalnog refleksa što potiče neurogenu upalu (29, 30). Također, C-MiHi

vlakna sudjeluju u razvoju sekundarne mehaničke hiperalgezije tj. centralne senzibilizacije (31).

Konačno, neurogena upala se manifestira lokalnim edemom kojeg potiče tvar P putem ekstrasvazacije proteina plazme, dok hipertermija i eritem nastaju zbog CGRP-om inducirane vazodilatacije (29).

### **3.3. BOLEST SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA**

Dosadašnja istraživanja pokazuju bitnu ulogu središnjeg živčanog sustava u patofiziologiji CRPS-a jer uz autonomnu disfunkciju i motorni i osjetni deficit ukazuju na bolest CNS-a. Pojava mišićne slabosti i gubitka opsega pokreta ne može se pripisati isključivo edemu i atrofiji tkiva, kao niti tremor koji se javlja u 49% slučajeva niti distonija kod 25 % pacijenata (32,33). Opseg osjetnih deficita i njihovo pojavljivanje u obliku zahvaćenosti „čarapa i rukavica“ a ne u području inervacije pojedinog živca također naglašava ulogu CNS-a u podlozi bolesti. U skladu s tim sumnjama provedena su istraživanja funkcionalnog snimanja mozga tj. kortikalne reprezentacije oboljele i zdrave ruke uz pomoć magnetoencefalografije. Rezultati su pokazali dramatično smanjenje reprezentacije oboljele ruke u kontralateralnom S1 dijelu korteksa koje je koreliralo sa jačinom boli i mehaničkom hiperalgezijom kod bolesnika (34). Uspješno su pokazane i neuroplastične promjene reverzibilne uz terapiju CRPS-a (35). Istraživanje uz pomoć fMRI otkrilo je također značajnu razliku u aktiviranim kortikalnim područjima prilikom mehaničke stimulacije oboljele i zdrave ruke što ukazuje na kompleksni obrazac moždane aktivnosti koja ne ukazuje samo na registraciju bolnog mehaničkog podražaja već i na kognitivnu i motoričku aktivnost (36). Uzimajući u obzir ova istraživanja vidljivo je koliko je značajnost neuroplastičnih promjena CNS-a u razvoju bolesti.



**Slika 1. Moždana aktivnost (fMRI) prilikom nebolnog mehaničkog podražaja, prvi stupac pokazuje aktivnost prilikom podražaja zdrave strane , drugi prilikom podražaja CRPS oboljele strane. Prezentirana je pojačana aktivnost sekundarnog somatosenzornog korteksa (S2), srednjeg frontalnog korteksa (MFC) te stražnjeg dijela anteriornog cingularnog korteksa (pACC) prilikom podražaja oboljele strane.**

**Prema : Maihöfner i suradnici , Pain 2005. (36).**

### **3.4. ALTERNATIVNE TEORIJE**

Aktualno pitanje prilikom proučavanja CRPS-a odnosi se na postojanje predisponirajućih faktora. Na njih upućuje i spoznaja da je fraktura radijusa jedna od najčešćih fraktura kod ljudi, no samo mali postotak oboljeva posljedično od CRPS-a. Ispitivanje genetičke povezanosti pokazalo je asocijaciju HLA- DR13 i CRPS-a kao i lokusa na centromeri HLA klase I (37). Veća obiteljska pojavnost s

oboljevanjem u ranijoj dobi i težim simptomima također je ustanovljena ali bez jasnog obrasca nasljeđivanja, no također govori o genetskoj predispoziciji (38).

Sljedeća mogućnost govori o autoimunoj podlozi bolesti na temelju postojanja IgG serumskih protutijela usmjerenih na aktivaciju autonomnih receptora te uspješno liječenje nekih pacijenata imunoglobulinima. Predložena je u terminu 'IRAM' (injury-triggered, regionally-restricted autoantibody-mediated autoimmune disorder with minimally-destructive course) (39).

Predložena je i hipoteza o vrsti bakterijske flore gastrointestinalnog sustava koja uvjetuje ponašanje imunskog sustava kao bitnog čimbenika u razvoju CRPS-a. Statistička analiza je pokazala znatno manju raznolikost intestinalne flore oboljelih naspram zdravih te povećanu razinu Proteobacteria i smanjenju razinu Firmicutesa u oboljelih (40).



#### 4. KLINIČKA SLIKA

Simptomi koji obilježavaju CRPS predstavljaju trijas osjetnih, motornih, i autonomnih poremećaja. Iako su navedene skupine simptoma karakteristične za ovu bolest, varijabilnost među bolesnicima je značajna i u jakosti simptoma kao i vremenskoj distribuciji. Čest klinički znak povezivan s CRPS je otok u početnom stadiju bolesti koji nije karakterističan sa drugim bolnim sindromima. No kako je podatak o otoku najčešće anamnestički i ovisan o pacijentovu dojmu, ne može se uzeti kao siguran dijagnostički čimbenik.



**Slika 2. Akutni stadij CRPS tipa 1 lijeve ruke. Izraženi autonomni simptomi, edem, bol i poptuni manjak funkcije (izvor: arhiva mentorice)**

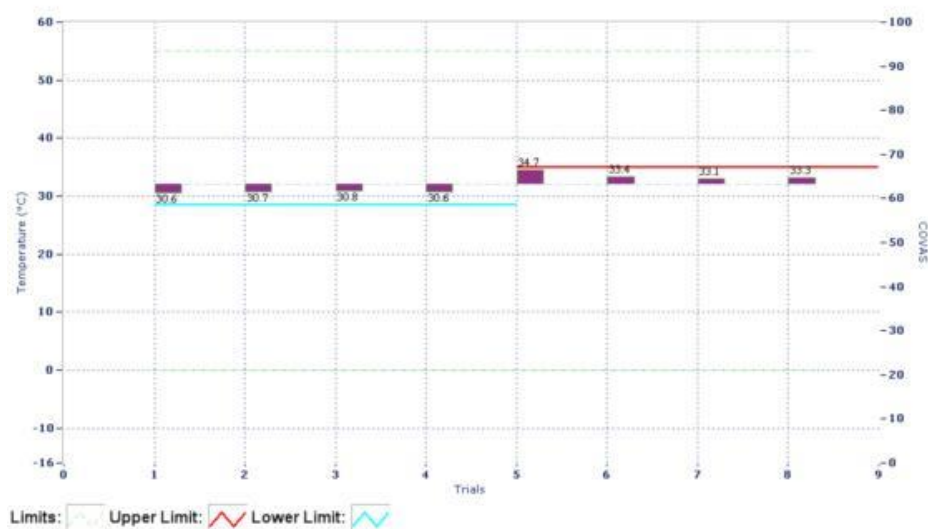


**Slika 3. Kronični stadij CRPS tipa 2 lijeve ruke. Promijenjena vazomotorika, smanjena temperatura, manja bol i bolja funkcija. (izvor: arhiva mentorice)**

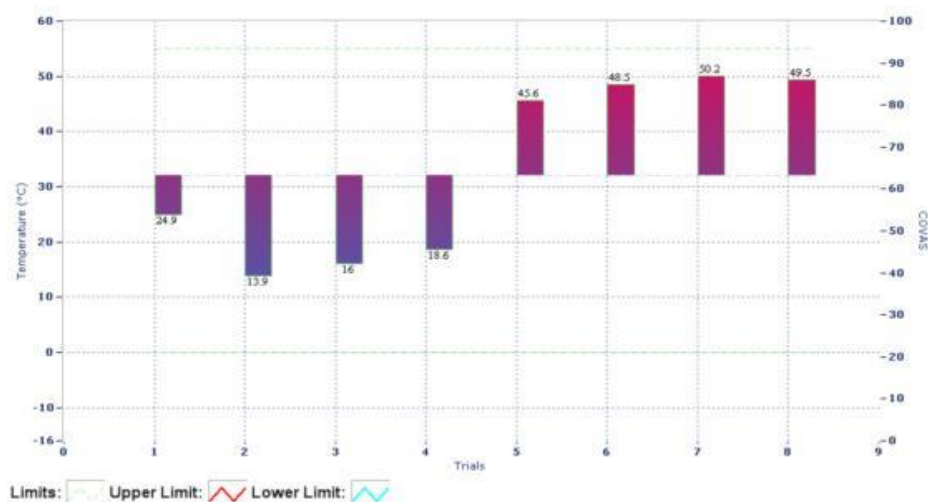
#### **4.1. OSJETNI POREMEĆAJI**

Osjetni poremećaji u CRPS mogu biti pozitivni (bol, parestezije, alodinija, hiperestezijska) i negativni (osjetni deficit). Glavno obilježje CRPS je bol. Javlja se kod više od 90% bolesnika pri čemu nije ograničena na područje inervacije pojedinog živca ili živčanog korijena nego se najčešće prezentira u zahvaćenosti „čarapa i rukavica“ (19). Bolnost u mirovanju postoji u oko 77% bolesnika dok je izrazito izražen simptom hiperalgezija sa 94% učestalosti (20). Bol je najčešće dubinski lokalizirana poput boli u mišićima i kostima a manje opisivana kao bol na površini kože. Usto karakterizirana je kao žareća, oštra ili trgajuća bol (20). Bol može biti izazvana i potencirana u anksioznom stanju, pri pretjeranoj fizičkoj aktivnosti te pri promjenama temperature zahvaćenog uda. Ustanovljena je mehanička hiperalgezija na periodične podražaje nasuprot statičkog podražaja te alodinija i „wind up“ fenomen na temelju pojačavanja bolnosti na ponovljenje podražaja. Hipoestezijska i hipoalgezija su također moguće pojave osjetnog gubitka u CRPS te se javljaju sa 69% učestalosti (19). Hiperalgezija je potvrđena kod hladnih

podražaja dok topli nisu donijeli značajne rezultate ili pak navode hipoesteziju (41, 42). Smanjen prag boli kao osjetni poremećaj pretjerane mišićne osjetljivosti u konačnici može voditi i u motoričku disfunkciju (42). Oko 25% bolesnika razvije trajnu distoniju kao simptom CRPS , a moguće objašnjene nalazi se u poremećaju osjetne integracije povratnih informacija o mišićnoj snazi (32).



#### a) Zdrava ruka



#### b) Ruka nakon traume živca, kronični stadij CRPS tipa 2

**Slika 4. Objektivizacija poremećaja osjeta u bolesnice s CRPS tipa 2 nakon traume perifernog živca. Metoda- kvantitativno osjetno testiranje. (izvor: arhiva mentorice)**



**Slika 5. Kvantitativno osjetno testiranje za vrijeme ispitivanja praga osjeta za toplo i hladno odnosno analizu funkcije A delta i C vlakana perifernih živaca: prikaz dijagnostičke procedure. (izvor: arhiva mentorice)**

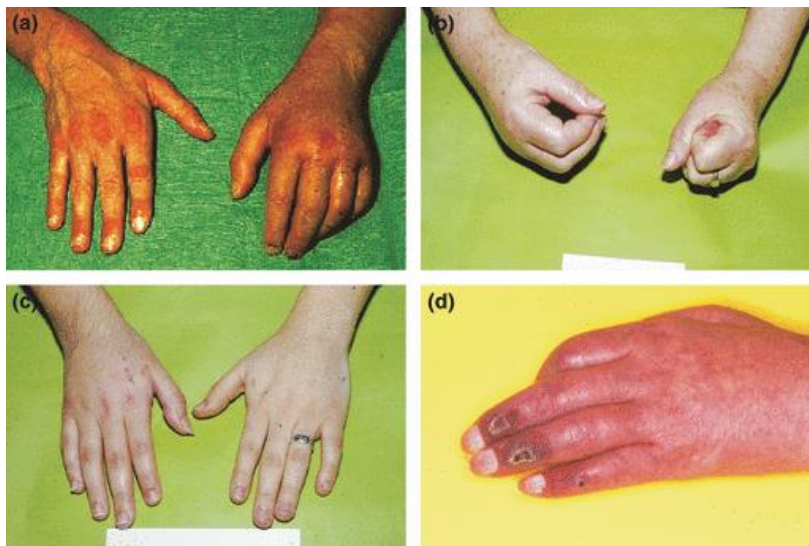
## **4.2. MOTORIČKI POREMEĆAJI**

Motorna disfunkcija se manifestira u više od 95% bolesnika a poremećaj motorike može se prepoznati na različite načine što uključuje i slabost, tremor, pojačane tetivne reflekse, distoniju i mioklonizme (19,20). Najčešći problem je motorna slabost no dolazi i do gubitka složenih pokreta pogotovo prstiju ruke. Razvija se i smanjen opseg pokreta što u početnoj fazi može biti pripisano edemu a kasnije atrofiji i fibrozi tkiva zahvaćenog uda (43). Tremor je primjećen u 49% bolesnika što je karakterizirano kao pojačani fiziološki tremor, dok je mišićna inkordinacija uočena u 54% bolesnika (19, 33). Trajna distonija nalazi se u približno 25% ispitanika (32). Pojava sindroma zanemarivanja (neglect syndrome) učestalo se navodi kao moguće objašnjenje motoričke disfunkcije. Može se razviti u obliku kognitivnog zanemarivanja pri čemu osoba zahvaćeni ud doživljava stranim ili pak kao motoričko zanemarivanje kod kojeg je potrebna mentalna i vizualna pozornost kako bi se pomaknuo ud (44,45). Jedno istraživanje navodi čak 84% učestalost pojavljivanja barem jednog od sindroma zanemarivanja kod bolesnika (44). Nasuprot tome, drugo istraživanje navodi kako 54% ispitanika doživljava kognitivno zanemarivanje ali odbacuje klasični sindrom zanemarivanja jer osjetnim testiranjem ne nalazi podržavajuće dokaze. Ipak, 48 % testiranih pacijenata posjeduje oslabljenju mogućnost identifikacije prstiju na dodir (46). Moguće objašnjenje motoričkih disfunkcija možda se nalazi u značajnoj adaptivnoj reorganizaciji centralnog živčanog sustava dokazanoj uz pomoć funkcionalne magnetske rezonance kod oboljelih od CRPS (47).

## **4.3. AUTONOMNI I VAZOMOTORNI POREMEĆAJI**

Vrlo istaknut simptom CRPS je pojava edema, gotovo isključivo u akutnom stadiju bolesti no može biti pojačan pretjeranom fizikalnom terapijom ili aktivnošću zahvaćenog uda, ili pak visokom anksioznošću bolesnika. Učestalost autonomnih poremećaja doseže čak 98% svih bolesnika a očituju se osim pojavom edema i promjenom temperature kože, promjenom znojenja te trofičkim promjenama kože, noktiju i dlaka (43). Ustanovljeno je kako su promjene varijabilne u vremenu, te se akutna faza najčešće

manifestira edemom , pojačanim znojenjem , bržim rastom noktiju i dlaka , te crvenilom i povećanom temperaturom kože. Nasuprot tome kronični stadij vodi u hladan atrofičan ekstremitet sa oslabljenim znojenjem i blijedilom kože (20,13,14). Iako se istraživanja slažu oko postojanja navedenih simptoma u akutnom i kroničnom stadiju , postoje neslaganja oko uzroka simptoma te njihove korisnosti u dijagnostici. Diskutabilno je također da li autonomni i vazomotorni simptomi nastaju zbog inflamatorne reakcije ili simpatičke disfunkcije (19, 41, 14, 48, 49, 50). Smatra se da ne postoji povezanost boli i autonomne disfunkcije (20).



**Slika 6. Prikaz kliničkih simptoma u kompleksnom regionalnom bolnom sindromu.**

**a) akutni stadij CRPS I uz otok , gubitak boje i oštećenje funkcije lijeve šake nakon distalne frakture radijusa**

**b) edem i smanjena pokretljivost pri pokušaju stiskanja šake**

**c) hipertrichoza desne šake (CRPS I)**

**d) kontraktura, promjena boje i trofički poremećaji kože u kroničnom obliku CRPS I**

**Prema : Maihofner i suradnici , Eur J Neurol 2010. (43).**

## 5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza CRPS-a je klinička dijagnoza temeljena na detaljnom kliničkom pregledu i anamnezi.

Temeljem dosadašnjih istraživanja nije pronađen niti jedan specifičan biomarker koji bi mogao služiti kao standard dijagnostike te su slijedom toga osmišljeni klinički dijagnostički kriteriji. Prvotno korišteni IASP kriteriji pokazali su izrazitu osjetljivost ali nisku specifičnost. Predloženi “Budimpeštanski kriteriji” zadržavaju osjetljivost (0.99) i povećavaju specifičnost (0.79), te su stoga validirani kao poboljšani dijagnostički kriteriji (51,52). Dokazani su kao dijagnostički alat u slučajevima parcijalnog CRPS-a kada je zahvaćen samo 1-3 prsta ruke (53). Također, smatra se da se razlika temperature kože oboljelog i zdravog uda može koristiti kao dijagnostičko sredstvo za razlikovanje CRPS-a od drugih bolnih sindroma (25-48). Prilikom određivanja temperature kože u svhu dijagnostike visoku pouzdanost ima IRT (54).

**Tablica 1. Predloženi klinički dijagnostički kriteriji za CRPS ( „ Budimpeštanski kriteriji“)**

**Prema : Harden RN i sur., 2007. (51)**

<b>Opća definicija sindroma:</b>
CRPS opisuje grupa bolnih stanja koje karakterizira nastavak (spontane i / ili evocirane) regionalne boli koja je naizgled nesrazmjerna u vremenu i stupnju prema uobičajenom tijeku bilo poznato traume ili druge lezije. Bol je regionalna (nije u određenom području živca ili dermatoma) i obično ima distalnu predominaciju abnormalnih osjetnih, motoričkih sudomotornih, vazomotorni i / ili trofičkih nalaza. Sindrom pokazuje varijablu progresiju u vremenu.
<b>Sljedeći kriteriji se moraju ispuniti , da bi se donijela klinička dijagnoza</b>
<b>1. Kontinuirana bol, koja je nesrazmjerna bilo kojem poticajnom događaju</b>

<b>2. Mora se prijaviti barem jedan simptom u tri od četiri slijedeće kategorije:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osjetna : izvještaj hiperestezije i / ili alodinije</li> <li>- Vazomotorna: izvještaj asimetrije temperature i / ili promjena boje kože i / ili asimetriji u boji kože</li> <li>- Sudomotora / edem: izvještaj o edemu i / ili promjenama znojenja i / ili asimetriji znojenja</li> <li>- Motorna / trofička: izvještaj smanjenog opsega pokreta i / ili motorne disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i / ili trofičke promjene (kose, noktiju, kože)</li> </ul>
<b>3. Mora prikazati barem jedan znak u vrijeme procjene u dvije ili više od sljedećih kategorija:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osjetna: dokaz o hiperalgeziji (na ubod) i / ili alodiniji (na lagani dodir i / ili osjet temperature i / ili duboki somatski pritisak i / ili pokreta zgloba)</li> <li>- Vazomotorni: dokaz o asimetriji temperature (<math>&gt; 1^{\circ} \text{C}</math>) i / ili promjena boje kože i / ili asimetrije</li> <li>- Sudomotorna/ edem: dokaz edema i / ili promjene znojenja i / ili asimetrije znojenja</li> <li>- Motorna / trofičke: dokaz smanjenog opsega pokreta i / ili motorne disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i / ili trofičkih promjena (kose, noktiju, kože)</li> </ul>
<b>4. Ne postoji niti jedna druga dijagnoza koja bolje objašnjava znakove i simptome</b>



## 6. LIJEČENJE

U skladu s težinom kliničke slike i širokim spektrom tegoba koju pokazuju bolesnici sa CRPS-om te još nerazjašnjenim uzrokom nastanka i patofiziologije bolesti, potrebno je multidisciplinarno djelovanje u svrhu liječenja. Liječenje ove bolesti ne bi trebalo podrazumijevati samo gubitak osjetnih, motoričkih i autonomnih simptoma već i povratak funkcije ekstremiteta u što većoj mjeri. Današnje postojeće metode liječenja možemo podijeliti na nefarmakološke i fizikalnu terapiju, nasuprot širokom spektru farmakoloških pokušaja. Bitno je istaknuti kako je još nedovoljan broj kontroliranih kliničkih istraživanja proveden, te trenutačno nema visoko pouzdanih dokaza učinkovitosti pojedine metododa bi se potvrdila najuspješnija terapija, stoga je bitna prilagodba svakom bolesniku i njegovim potrebama (55,56).

### 6.1. FIZIKALNA TERAPIJA

Izrazito važan čimbenik u oporavku i povratu funkcije oboljelog uda je fizikalna terapija. Njezina uloga je spriječiti atrofiju i kontrakture ali također potaknuti bolesnika na aktivan pristup i sudjelovanje u liječenju. Unatoč koristi, pretjerano intenzivna fizikalna terapija može izazvati bol što posljedično vodi u začarani krug smanjenje pokretljivosti zbog straha od boli, posljedično edema zbog poremećaja cirkulacije i konačno u atrofiju tkiva.

Nasuprot tome, predložen je čak i model liječenja koji se zasniva na izlaganju boli pomoću fizikalne terapije. Istražuje se u prospektivnoj studiji kako bi se dokazala njena sigurnost i učinkovitost (85).

### 6.2. FARMAKOLOŠKI PRISTUP

**Simpatička blokada** - Jedan od prvih pristupa liječenju bolesti, John Bonica je primjenu započeo sredinom dvadesetog stoljeća (3). Iako se tada navodi uspješno liječenje simptoma, istraživanja ne podržavaju uporabu lokalnih anestetika za simpatičku blokadu zbog nedokazane učinkovitosti (57, 58).

**Agonist gama-aminomaslačne kiseline (Baclofen)** – Prilikom provedenog kliničkog istraživanja ustanovljena je redukcija fokalne distonije kod šest od sedam ispitanika koji su intratekalno dobili Baklofen (59). Također, drugo istraživanje pokazuje i značajno smanjenje opće bolnosti te oštre, tupe i duboke boli pri intratekalnoj primjeni Baklofena (60).

**Glukokortikoidi** – Korisnost kortikosteroida dokazana je u kliničkim studijama te se temelji na inhibiciji proinflamatornih citokina (TNF alfa, IL-1), smanjenju produkcije upalnih medijatora prostaglandina, te na pretpostavljenoj redukciji neuropeptida, pogotovo supstance P. Time uspješno smanjuju edem i bol, no nije potvrđen učinak na alodiniju (61,62,63). Terapija kortizonom se preporuča, pogotovo u akutnom stadiju te se dozira 100mg/dan sa smanjenjem za 25 mg svakih četiri dana (17-43)

**TNF- $\alpha$  protutijela** - Postoje obećavajući primjeri njihove upotrebe no trenutačno nisu klinički dokazani (64).

**Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)** - Kako su jedni od najkorištenijih lijekova za bolove, dolaze kao prva linija terapije pri pokušaju liječenja. Nisu klinički ispitani za konkretan odnos sa CRPS-om ali pacijenti navode blago olakšanje boli.

**Lijekovi za neuropatsku bol** - Mogućnost korištenja antikonvulziva, antidepresiva i opioda proizlazi iz pretpostavke da usješno liječe druge oblike neuropatske boli. Kliničkom studijom potvrđen je blagi učinak na smanjenje boli kod CRPS-a 1 te također redukcija osjetnog deficita kod subpopulacije oboljelih (65).

**Smanjenje slobodnih radikala** – Profilaktički učinak vitamina C na razvoj CRPS-a nakon frakture je dokazan dvjema kliničkim studijama, preporučena doza je 500mg dnevno tijekom 50 dana (66, 67). Korištenje masne kreme 50% dimetil sulfoksida (DMSO) 4 puta dnevno pokazalo je smanjenje upalnih parametara (68). U akutnom stadiju zabilježen je pozitivan učinak N-acetilcisteina (3x200mg) (69).

**Kalcitonin** – Istraživanja pokazuju kontradiktorne podatke o učinkovitosti (70), pozitivan učinak na bol ali negativan na CRPS-om uzrokovanu osteoporozi (71,72,73).

**Bisfosfonati** – Dokazana je učinkovitost na smanjenje boli, otoka i povećanje pokretljivosti, pogotovo posljednji istraživani neridronat u dozi od 100mg (74,75,76).

**Manitol i vazodilatacijski lijekovi** – Provedena istraživanja nisu pronašla dokaze o učinkovitosti ovih lijekova unatoč njihovoj primjeni .

### **6.3. INVAZIVNI PRISTUP**

**Stimulacija leđne moždine (SCS, engl spinal cord stimulation)** - Iako se u terapijskim protokolima koristila kao jedna od posljednjih metoda liječenja, istraživanja govore o njezinoj sigurnosti i poboljšanju kvalitete života (78,79). Stoga se preporuča u ranijoj fazi terapije (80). Terapija višestrukim perifernim živčanim kateterima uz infuziju ropivakaina pokazala je također istaknuto smanjenje simptoma i povećanu kvalitetu života oboljelih (81).



**Slika 7. SCS u neurokirurškoj sali. Implantacija elektroda u prsni dio s ciljem redukcije neuropatske boli donjeg uda. Ugradnja odvoda stimulacijskih elektroda, bolesnik je na desnom boku. (izvor: arhiva mentorice)**

**Simpatektomija** – Unatoč postojanju teorijske osnove za korisnost ove metode u smanjenju boli još ne postoji konsenzus o njezinoj učinkovitosti (17-43). Usto, postoji i mogućnost razvoja postsimpatektomijskog bolnog sindroma zbog denervacijske hipersenzitizacije alfa adraenoreceptora (82,83).

**Amputacija** – Usprkos naizgled drastičnom obliku liječenja, 95% pacijenata nakon amputacije uda kod CRPS-a izjavilo je značajno poboljšanje života, te bi 18 od 21 uključenih ponovilo postupak u istoj situaciji. 90% pacijenata je naglasilo smanjenje boli, povećanu pokretljivost uz protezu i poboljšanje sna (84).

## 7. ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja pokazuju da je CRPS prihvaćen kao termin u medicinskoj zajednici ali njegovo prepoznavanje, liječenje i pokušaj prevencije nije na očekivanoj razini. Učestalost bolesti u populaciji značajno varira ovisno o istraživanju te etiologija bolesti nije sasvim razjašnjena. Može se razviti nakon frakture kosti, traume ekstremiteta ili lezije živčanog sustava. Predloženi patogenetski mehanizmi poput neurogene upale, autonomne disfunkcije i neuroplastičnih promjena su danas podržani kliničkim istraživanjima ali postoje brojne kontradikcije te alternativni još nedovoljno istraženi mogući mehanizmi. Usprkos navedenom, dijagnostika prema kliničkim kriterijima pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost, a uključuje najčešće autonomne, osjetne i motoričke simptome bolesti. Potrebno je provesti dodatna kontrolirana klinička istraživanja kako bi se odgovorilo na nejasnoće vezane uz ovu kompleksnu i zanimljivu bolest i trenutačno ne postoji jedinstveno predloženi pristup liječenju CRPS-a. Danas preporučene metode liječenja su posebno prilagođena fizikalna terapija tijekom bolesti te profilaktičko korištenje vitamina C nakon traume za prevenciju CRPS-a. Djelotvornim se pokazala primjena baklofena u bolesnika s distonijom, glukokortikoidi za edem i bol te dimetil sulfoksid (DMSO) i N-acetilcistein za smanjenje upalnih parametara u akutnoj fazi bolesti. Stimulacija leđne moždine pokazuje značajno olakšanje boli kao glavnog problema većine bolesnika i dovodi do poboljšanja kvalitete života oboljelih no još uvijek nije standardna terapijska procedura u liječenju CRPS. Unatoč navedenim mogućnostima, liječenje oboljelog od CRPS-a je dugotrajan process koji neizostavno zahtijeva multidisciplinarni i individualni pristup no još uvijek nerijetko s nezadovoljavajućim rezultatima. Nedovoljno kontrolirana bol vodi u nemogućnost korištenja ekstremiteta te u konačno do remećenja svakodnevnog života bolesnika.

Bitno je naglasiti da je tijekom liječenja neophodna interdisciplinarna suradnja specijalista poput neurologa, psihijatra i fizijatra a od posebne važnosti je aktivna uloga bolesnika kojeg treba ohrabriti i educirati da vlastitim snagama i zalaganjem bude vrijedan dio tima koji liječi njegovu bolest.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se prvenstveno svojoj mentorici prof. dr. sc. Ervini Bilić na uloženom trudu, stručnim savjetima, strpljenju i potpori iskazanoj tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala i svim prijateljima te mojoj djevojci koji su bili uz mene tijekom studija.

Najviše hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom života i studiranja.

U Zagrebu, 2014

Ivan Blažeković

## 9 .LITERATURA

- 1 – Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. Clin Orthop Relat Res 2007;458:35-9.
2. Leriche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux périartériels. Presse Med 1916; 24: 178–180.
3. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am* 1946; 26: 435–448.
4. Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir* 1900; 62: 147–156.
5. Pećina M et al. 2004. Ortopedija Zagreb : Naklada Ljevak
6. Todorova J, Dantchev N, Petrova G. Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature. *Med Princ Pract* 2013;22 :295-300.
7. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003 ;103:199-207.
- 8.de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007 ;129:12-20.
9. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127–133.
10. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998 ;14:143-7.

11. Lohnberg JA, Altmaier EM. A review of psychosocial factors in complex regional pain syndrome. *J Clin Psychol Med Settings* 2013 ;20:247-54
12. E.Bilić, M.Žagar 2011. *Neuropatija i kronična bol* , Zagreb : Medicinska naklada
13. Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundörfer B. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 1998 ;8:79-85.
14. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001 ;124:587-99.
15. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)* 1996 ;91:73-7.
16. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 29 :1608-10.
17. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002 ;11:1655-60.
18. Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995 ;63:11-20.
19. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 23:1012-6.
20. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundörfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000 ;101:262-9.
21. Schattschneider J, Hartung K, Stengel M et al. Endothelial dysfunction in cold type complex regional pain syndrome. *Neurology* 2006; 22:673-5.
22. Birklein F, Weber M, Neundörfer B. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: evidence for tissue hypoxia? *Neurology* 2000; 24:1213-5.



23. Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F. Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain* 2003 ;104:149-57.
24. Ribbers GM, Oosterhuis WP, van Limbeek J, de Metz M. Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? *Arch Phys Med Rehabil* 1998 ;79:1549-52.
25. van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG, van Hilten JJ. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001 ;91:259-61.
26. Yau SY, Lau BW, So KF. Adult hippocampal neurogenesis: a possible way how physical exercise counteracts stress. *Cell Transplant* 2011;20:99-111.
27. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995 ;15:333-41.
28. Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjörk HE. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1999 ; 15:10184-90.
29. Herbert MK, Holzer P. [Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002 ;37:314-25.
30. Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjörk HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000; 28:645-8.
31. Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999 ;122 :2245-57.
32. Mugge W, van der Helm FC, Schouten AC. Integration of sensory force feedback is disturbed in CRPS-related dystonia. *PLoS One* 2013 ;8.
33. Deuschl G, Blumberg H, Lücking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1991 ;48 :1247-52.
34. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical

- reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003 ; 23:1707-15.
35. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004 ; 24:693-701.
36. Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005 ;114:93-103.
37. van de Beek WJ, Roep BO, van der Slik AR, Giphart MJ, van Hilten BJ. Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain* 2003 ;103:93-7.
38. de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009 ;13:171-7.
39. Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2013 ;12 :682-6.
40. Reichenberger ER, Alexander GM, Perreault MJ et al. Establishing a relationship between bacteria in the human gut and complex regional pain syndrome. *Brain Behav Immun* 2013;29:62-9.
41. Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999 ;80:171-7.
42. van Rooijen DE, Marinus J, Schouten AC, Noldus LP, van Hilten JJ. Muscle hyperalgesia correlates with motor function in complex regional pain syndrome type 1. *J Pain* 2013 ;14:446-54
43. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol* 2010 ;17:649-60.
44. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999 ;18 :213-7.
45. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 1995;10:385-91.

46. Förderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2004 Aug;110 :756-61.
47. Maihöfner C, Baron R, DeCol R, et al. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 2007 ;130:2671-87.
48. Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences--a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002 ;98:19-26.
49. Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundörfer B, Handwerker HO. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain* 1997 ;69:49-54.
50. Derenthal N, Maecken T, Krumova E, Germing A, Maier C. Morphological macrovascular alterations in complex regional pain syndrome type I demonstrated by increased intima-media thickness. *BMC Neurol* 2013 ; 13:14.
51. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007 ;8:326-31.
52. Harden RN, Bruehl S, Perez RS et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010 ;150:268-74.
53. Konzelmann M, Deriaz O, Luthi F. Diagnosis of partial complex regional pain syndrome type 1 of the hand: retrospective study of 16 cases and literature review. *BMC Neurol* 2013;13:28.
54. Choi E, Lee PB, Nahm FS. Interexaminer reliability of infrared thermography for the diagnosis of complex regional pain syndrome. *Skin Res Technol* 2013 ;19:189-93.
55. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD009416.
56. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 2013 ;17:158-73.

57. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002 ;18:216-33.
58. Stanton TR, Wand BM, Carr DB, Birklein F, Wasner GL, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 19;8:CD004598.
59. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JJ, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000 ;343:625-30.
60. van der Plas AA, van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Efficacy of intrathecal baclofen on different pain qualities in complex regional pain syndrome. *Anesth Analg* 2013 ;116:211-5.
61. Guo TZ, Wei T, Kingery WS. Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 2006 ;121:158-67.
62. Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, Maze M. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth Analg* 2001;92:476-82.
63. Kingery WS, Guo T, Agashe GS, Davies MF, Clark JD, Maze M. Glucocorticoid inhibition of neuropathic limb edema and cutaneous neurogenic extravasation. *Brain Res* 2001 ;913:140-8.
64. Bernateck M, Rolke R, Birklein F, Treede RD, Fink M, Karst M. Successful intravenous regional block with low-dose tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome 1. *Anesth Analg* 2007 ;105:1148-51.
65. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004 ;4:13.
66. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent

- complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007 ;89:1424-31.
67. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999 ;354:2025-8.
68. Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ;40:364-7.
69. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297-307.
70. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997 ;73:123-39.
71. Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991 ;30:291-4.
72. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001 ;21:511-26.
73. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992 ;48 :171-5.
74. Varenna M, Zucchi F, Binelli L, Failoni S, Gallazzi M, Sinigaglia L. Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Bone* 2002 ;31:96-101.
75. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997 ;56:201-4.
76. Varenna M, Adami S, Rossini M et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology*

(Oxford) 2013 ;52 :534-42.

77. Perez RS, Pragt E, Geurts J, Zuurmond WW, Patijn J, van Kleef M. Treatment of patients with complex regional pain syndrome type I with mannitol: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *J Pain* 2008 ;9:678-86.
78. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004 ;55:13-8.
79. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996 ;84:415-23.
80. Poree L, Krames E, Pope J, Deer TR, Levy R, Schultz L. Spinal cord stimulation as treatment for complex regional pain syndrome should be considered earlier than last resort therapy. *Neuromodulation* 2013 ;16:125-41.
81. Martin DP, Bhalla T, Rehman S, Tobias JD. Successive multisite peripheral nerve catheters for treatment of complex regional pain syndrome type I. *Pediatrics* 2013 ;131:323-6.
82. Furlan AD, Lui PW, Mailis A. Chemical sympathectomy for neuropathic pain: does it work? Case report and systematic literature review. *Clin J Pain* 2001 ;17:327-36.
83. Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000 ;1:245-57.
84. Krans-Schreuder HK, Bodde MI, Schrier E et al. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2012 ;94:2263-8.
85. Barnhoorn KJ, Oostendorp RA, van Dongen RT et al. The effectiveness and cost evaluation of pain exposure physical therapy and conventional therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. Rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012 ;13:58.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 7. siječnja 1990. god. u Zagrebu.

Pohađao sam osnovnu školu „Eugen Kvaternik“ i Gimnaziju Velika Gorica koje sam završio s odličnim uspjehom. Sudjelovao sam na državnim natjecanjima iz matematike i geografije. U akademskoj godini 2008./2009. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja bavio sam se i znanstvenim radom. Osvojio sam Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2008/2009. Član sam uredništva časopisa Medicinar , studentskog glasnika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.

U slobodno vrijeme rekreativno treniram plivanje.